

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/089791 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/381**,  
A61P 17/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04715

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. April 2002 (29.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 21 252.6 30. April 2001 (30.04.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **ZOUBOULIS, Christos, C.** [GR/DE]; Universitätsklinikum Benjamin Franklin, FREIE UNIVERSITÄT BERLIN, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (DE).

(74) Anwälte: **LESON, Thomas, Johannes, Alois** usw.; TBK-Patent, Bavariaring 4-6, 80336 München (DE).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACNE TREATMENT

(54) Bezeichnung: BEHANDLUNG DER AKNE

(57) Abstract: The invention relates to the use of lipooxygenase inhibitors for treating acne, particularly inflammatory acne. The inventive lipooxygenase inhibitor can be used alone or in combination with other lipooxygenase inhibitors or anti-acne active agents in a pharmaceutically suitable composition, particularly through oral and/or local-topic application.

(57) Zusammenfassung: Die Verbindung beschreibt die Verwendung von Lipoxygenase-Inhibitoren zur Behandlung der Akne, insbesondere der entzündlichen Akne. Der Lipoxygenase-Inhibitor kann allein oder in Kombination mit anderen Lipoxygenase-Inhibitoren oder mit weiteren Anti-Akne-Wirkstoffen in einer geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere mittels oraler und/oder lokal-topischer Applikation eingesetzt werden.



**WO 02/089791 A2**

## BEHANDLUNG DER AKNE

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung wirksamer Substanzen zur Behandlung der Akne, insbesondere der entzündlichen Akne. Die Wirkstoffe können in einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem beliebigen herkömmlichen Applikationsweg verabreicht werden.

Es wird angenommen, dass Akne-Läsionen aufgrund der Interaktion von miteinander in Beziehung stehenden, komplexen Vorgängen entstehen: einer erhöhten Exkretion des Sebums (Cunliffe WJ, Shuster S: Pathogenesis of acne. Lancet. 1969; 1(7597): 685-687), einer dukталen Kornifizierung (Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ: Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. Br J Dermatol. 1972; 87: 327-332 und 35), einer abnormalen Zahl und Funktion von *P. acnes* (Cunliffe WJ, Clayden AD, Gould D, Simpson NB: Acne vulgaris-its aetiology and treatment. A review. Clin Exp Dermatol. 1981; 6: 461-469) sowie die Produktion entzündlicher Mediatoren, die zur Bildung von Papeln, Pusteln und zeitweise tiefen entzündlichen Läsionen führen.

Die Initiatoren bzw. wirklichen Ursachen der Entzündungsantwort bei der Akne sind jedoch bis heute unklar. Mehrere Faktoren sind als Mediatoren der Entzündung in Betracht gezogen worden. Dies gilt insbesondere für Mikroorganismen, vor allem *P. acnes* (Cunliffe WJ: Acne. London, Dunitz, 1989), sowie deren Produkte (Hellgren L, Selstam G, Vincent J: Prostaglandin-like substances in *Propionibacterium acnes*. II. Stimulatory effect on ovarian cyclic AMP. Experientia. 1979; 35: 196-197 und Webster GF, Leyden JJ: Characterisation of serum independent polymorphonuclear leucocyte chemotactic factors produced by *Propionibacteria acnes*. Inflammation 1980; 4: 261-269), wie freie Fettsäuren (die durch einen mittels follikulärer Bakterien initiierten Triglycerid-Metabolismus erzeugt werden können) und oxidative Produkte von Squalen. Dementsprechend bauen herkömmliche Therapiekonzepte gegen Akne in erster Linie auf topischen oder

systemischen Antibiotikamitteln auf, die zur Reduzierung der Follikelzahl von Bakterien führen (Hubbell CG, Hobbs ER, Rist T, White JW: Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris. Arch Dermatol. 1982; 118: 989-992; Juhlin L, Liden S: A quantitative evaluation of the effect of oxytetracycline and doxycycline in acne vulgaris. Br J Dermatol. 1969; 81: 154-158 und Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM: Tetracycline and minocycline treatment. Arch Dermatol. 1982; 118: 19-22). Darüber hinaus sind bisher selten entzündungshemmende Mittel zur topischen oder systemischen Behandlung unterschiedlicher Arten von Akne eingesetzt worden, wie Corticosteroide, Colchizin, Resorcinol, Isoniazid, topisches UV-Licht sowie PUVA (Cunliffe WJ: Acne. London, Dunitz, 1989).

Vor längerer Zeit wurde Benoxaprofen als anti-inflammatorisches Mittel zur Behandlung der nodulären Akne mittels oraler Gabe beschrieben (Cunliffe WJ: Acne. London, Dunitz, 1989). In klinischen Versuchen wurden jedoch nachteilige Wirkungen, einschließlich einer Lichtempfindlichkeit, Hautausschlag, Milien, Onycholysis sowie eine Hepatotoxizität mit Gelbsucht, insbesondere bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion beobachtet, so dass das Medikament schließlich vom Markt genommen wurde (Halsey JP, Cardoe N: Benoxaprofen: Side effect profile in 300 patients. Br Med J. 1982; 284: 1365-1368 und Hindson TC, Daymond T, Diffey B, Lawlor F: Side effects of benoxaprofen. Br Med J Clin Res Ed. 1982; 284: 1368-1369).

Die nachfolgend genannten Dokumente beschreiben bestimmte Substanzen bzw. Verbindungen mit einer Reihe von Wirkmechanismen, u.a. einer 5-Lipoxygenasehemmung, wobei neben einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten auch die Akne kurz erwähnt ist:

WO-A-200 105 780 (Chroman-Analoga), WO-A-0 071 540 (Hydrochlorid von 5-(4-(6-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-methoxy)benzyl)thiazolidin-2,4-dion zur Behandlung von Diabetes), WO-A-0 061 582 (kondensierte Imidazolverbindungen)

dungen), WO-A-0 061 581 (Benzimidazol- oder Imidazolpyridin-Derivate), WO-A-0 059 889 (Verwendung von  $\alpha$ -substituierten Derivaten), WO-A-9 937 314 (lipidhaltiger Extrakt aus der Seegurke), WO-A-9 918 081 (an Phenyl(oxy oder thio)alkyl-substituierte Benzo- oder Pyrido-kondensierte Imidazol-  
5 verbindungen), US-A-5 196 431 (2-substituierte Amino-4,6-di-tert-butyl-5-hydroxy-pyridinderivate), US-A-5 187 175 (Acyl- oder Hydroxyl-Imino-substituierte Hydroxypyrimidin-Derivate), US-A-5 142 095 (Diaryl-alkanoide bestimmter Struktur), WO-A-  
10 92 13 844 (2-substituierte 4,6-di-tert-butyl-5-Hydroxy-1,3-pyrimidin-Verbindungen) und EP-A-449 216 (2-substituierte Azolidinon-Derivate). Ein direkter Zusammenhang zwischen einem spezifischen Lipoxigenase-Inhibitor und einer tatsächlichen therapeutischen Wirksamkeit gegen Akne, speziell  
15 beim Menschen, wird in den genannten Dokumenten jedoch nicht angesprochen.

Die Aufgabe der Erfindung bestand somit darin, die Therapiemöglichkeiten gegen Akne, insbesondere gegen entzündliche  
20 Akne, zu erweitern und dabei die Wirkung unter gleichzeitiger Reduzierung von Nebenwirkungen möglichst zu verbessern.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung mindestens einer Substanz, die aus der aus Lipoxigenase-Inhibitoren  
25 bestehenden Gruppe ausgewählt wird, zur Behandlung von Akne gelöst. In einem weiteren Gegenstand der Erfindung wird der mindestens eine Lipoxigenase-Inhibitor in einer geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzung mit üblichen pharmazeutisch akzeptablen Trägern und ggf. weiteren Hilfsstoffen eingesetzt.  
30

Im Rahmen vorliegender Erfindung wurde überraschender Weise gefunden, dass, entgegen der herrschenden Meinung der Rolle von *P. acnes* oder anderer Mikroorganismen als Hauptursachen-  
35 Faktor für die Akne, offenbar intrinsische Mechanismen humaner Sebozyten einen signifikanten Einfluss auf die

Bildung der Akne, speziell der entzündlichen Akne, ausüben können. Es wurde weiterhin gefunden, dass Leukotriene vom Typ B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), die 5-Lipoxygenase-Metabolite der Arachidonsäure darstellen, starke Einflussfaktoren sind, was vermutlich auf deren Rolle als Ligand der Peroxysomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPARs), die an der Differenzierung der Talgdrüsenzellen beteiligt sind, zurückzuführen ist. Es kann ferner vermutet werden, dass die Reduzierung der Expression und Proteinbildung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere des Zytokins IL 1 $\alpha$ , eine Rolle spielt. Es kann zur IL-8-Bildung durch die Talgdrüsenzellen kommen und somit zu hemotaktischer Bewegung von Entzündungszellen zur Talgdrüse. Somit wurde im Rahmen der Erfindung festgestellt, dass Lipoxygenase-Hemmer bzw. -Inhibitoren, insbesondere solche vom 5-Typ, als ausgezeichnete Wirkstoffe zur Behandlung der Akne, insbesondere der entzündlichen Akne, eingesetzt werden können.

Bisher sind Leukotriene, die eine Familie von Lipid-Mediatoren mit einer Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen auf das respiratorische, das kardiovaskuläre, das gastro-intestinale und das kutane System haben, als Ziel anderer pathophysiologischer Vorgänge in Tiermodellen und beim Menschen in Betracht gezogen worden, wobei Krankheitszustände wie Asthma, adulte RDS (Respiratory Distress Syndrom), chronische Bronchitis, septischer Schock, entzündliche Darmkrankheit, Krebs, Dermatitis, systemischer Lupus erythetodes und Psoriasis im Vordergrund standen (s. Lotti TM, Menchini G, Spallanzani A et al. Arachidonate transforming and immunomodulating agents: unapproved uses or indications. Clin Dermatol 2000; 18:118-123; Zhu YI, Stiller MJ: Preview of potential therapeutic applications of leukotriene B<sub>4</sub> inhibitors in Dermatology. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13:235-245).

Erfindungsgemäß sind 5-, 8-, 12 und 15-Lipoxygenase-Inhibitoren einsetzbar, wobei die 5-Lipoxygenase-Inhibitoren bevorzugt sind.

- 5 In Bezug auf bekannte und erfindungsgemäß geeignete, jedoch für andere Krankheitszustände und nicht speziell im Zusammenhang mit Akne beschriebene Lipoxygenase-Hemmer, insbesondere diejenigen vom 5-Typ, wird auf die wissenschaftliche und die Patentliteratur verwiesen, deren Offenbarungen durch  
10 Bezugnahme hier eingeschlossen werden.

Besonders geeignete Beispiele für gemäß der Erfindung einsetzbare, bekannte 5-Lipoxygenase-Inhibitoren schließen  
ein:

15

- Masoprocol, Tenidap, ( $\pm$ )-1-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-Hydroxyharnstoff (Zileuton, Abbott A-64077) Abbott A-76745, N'-[[5-(4-Fluorophenoxy)furan-2-yl]-1-methyl-2-propynyl]-N'-Hydroxyharnstoff (Abbott A-78773),  
20 (R) (+)N'-[[5-(4-Fluorophenoxy)furan-2-yl]-1-methyl-2-propynyl]-N-hydroxyharnstoff (Abbott A-79175), Abbott ABT 761, Dainippon AL-3264, Bayer Bay-x-1005, Biofor BF-389, bunaprolast, Ciba-Geigy CGS-25997, Cytomed CMI-392, Cytomed CMI-568, Atlantic Pharmaceutical CT3, Takeda CV-6504, Efamol  
25 EF-40, Enazadrem-Phosphat, Leo Denmark ETH-615, Flezelastin-Hydrochlorid, Flobufen, Merck Frosst L 663536, Merckle ML3000, Linazolast, Lonapalen, Mercian MER W8020, N-Hydroxy-N[1-(2-phenyl-5-benzofuranyl)ethyl]harnstoff (R. W. Johnson Research Institute), Ontazolast, 3M Pharmaceuticals  
30 R-840, Rilopirox, Hoechst Marion Roussel RU54808, Schering Plough SCH 40120, Tepoxalin, Tanabe 757, Tanabe 799, Linetastine (Terumo, TMK-688), Glaxo Wellcome WILD20, Zeneca ZD-2138, Abbott A-121798, Abbott A 72694, Abbott A-80263, Biofor BF-397, Bristol-Myers Squibb BU-4601A, Carbazoycin C,  
35 Lagunamycin, Wellcome BW-70C, Ciba-Geigy CGS-26529, Warner-Lambert CI 1004, Warner-Lambert PD-136005,

Warner-Lambert PD-145246, Eisai E 3040, Fujirebio F-1322,  
Fisons FPL-64170, Fujisawa FR 110302, Nippon Hypox HX 0386,  
Merck & Co L-699333, Merck Frosst L 739010, Lilly LY269415,  
Lilly LY 178002, Meiji Milk MM-7002, Hoechst Roussel P 8892,  
5 Hoechst Roussel P 8977, Hoechst Roussel HP977, SmithKline  
Beecham SB-202235, Green Cross SS-81-OH, Terumo Keio  
University TMK 685, American Home Products WAY-121520,  
American Home Products WAY-125007, Zeneca ZD 7717, Zeneca ZM  
216800, Zeneca ZM 230487, 1,2-Dihydro-n-(2-thiazolyl)-1-  
10 oxopyrrolo(3,2,1-kl)pheno-thiazin-1-carboxamid, Abbott A-  
65260, Abbott A-69412, Abbott-63162, American Home Products  
AHR-5333, Bayer Bay-q-1531, Boehringer Ingelheim BI-L-357,  
Boehringer Ingelheim BI-L-93BS, Boehringer Ingelheim BI-L  
226XX, Bristol-Myers Squibb BMY-30094, Carbazomycin B,  
15 Wellcome BW 4C, Wellcome BW-B218C, Wellcome BW-B70C, Chauvin  
CBS-1114, Ciba-Geigy CGS-21595, Ciba-Geigy CGS-22745,  
CibaGeigy CGS-23885, Ciba-Geigy CGS 24891, Ciba-Geigy  
CGS-8515, Chiesi CHF-1909, Warner-Lambert CI-986,  
Warner-Lambert CI 987, Cirsiliol, Docebenon, DuPont Merck  
20 DuP-654, Eisai E 5110, Eisai E-6080, Green Cross EN-105,  
Enofelast, Epocarbazolin-A, Eprovafen, Evandamin,  
Forsythiasid, Fisons FPL 62064, Glaxo GR-80907, Zeneca  
ICI-211965, Isoflavane, Kyowa Hakko KF-8940, Merck & Co  
L-651392, Merck & Co L651896, Merck & Co L-652343, Merck & Co  
25 L-656224, Merck & Co L-670630, Merck & Co L-674636, Merck &  
Co L-691816, Lilly LY233569, Lilly LY-280810, Merck & Co  
MK-591, Merck & Co MK886, Nitrosoxacina-A, Ono ONO-5349, Ono  
ONO-LP-219, Ono ONOLP-269, Warner-Lambert PD-127443, Purdue  
Frederick PF-5901, Sandoz QA-208-199, Johnson & Johnson  
30 R-68151, Johnson & Johnson R-85355, Rhone-Poulenc Rorer  
Rev-5367, Revlon 5901, Rhone-Poulenc Rorer RG-5901-A,  
Rhone-Poulenc Rorer RG-6866, Roussel-Uclaf RU-46057, Searle  
SC-41661A, Searle SC-45662, Sandoz SDZ-210610, SmithKline  
Beecham SK&F-104351, SmithKline Beecham SK&F-104493,  
35 SmithKline Beecham SK&F-105809, Synthelabo SL-810433, Teijin  
TEI-8005, Terumo TMK-777, Terumo TMK-781, Terumo TMK-789,

Terumo TMK-919, Terumo TMK-992, Teikoku Hormone TZI-2721,  
Teikoku Hormone TZI-41127, American Home Products WAY-120739,  
American Home Products WY 47288, American Home Products  
WY-48252, American Home Products WY-50295, Yoshitomi Y-19432,  
5 Dihydroarachidonsäure, Merck MK571, Merck MK679, ICI207,968  
und ICI204,219 (ICI), SC-41930, SC-51146, SC-37920, SC-53228,  
SC-50605 und SC-51146 (Searle), Wako AA-681, Wellcome BW755C,  
KC11404 [(4-Methyl-2-pyridinyl)-1-piperazinyl)ethyl)-4H-  
pyrrolo(3,2,1-ij)chinolin, 15-HETE, Leflunomide (HWA486), 4-  
10 Acylaminophenyl-Derivate, Chamazulen (Chamomileextrakt),  
polyungesättigte Fettsäuren, VLM295 oder LY293111 (Vanguard),  
4,5-dihydro-1H-1,2,4-Triazolchinon-Addukte des Typs 1a, b, c  
(N-Addukte) bzw. des Typs 2 (C-Addukte) als Produkte der  
Reaktion von Chinonen with N-Alkyl- und N-Arylhydrazonen,  
15 Terpene mit Leitstruktur Acetyl-11-keto-beta-Boswelliasäure  
(AKBA) (Nonredox-Inhibitoren) sowie Weihrauchextrakt.

Von diesen 5-Lipoxygenase-Inhibitoren sind im Hinblick auf  
eine bessere Wirksamkeit solche bevorzugt, die vom nicht-  
20 steroidal Typ sind. Besonders bevorzugt ist der 5-  
Lipoxygenase-Inhibitor ( $\pm$ )-1-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-  
Hydroxyharnstoff (Zileuton; Abbott A-64077; Zyflo<sup>R</sup>), weil  
damit eine minimale Toxizität sowie eine gute Verträglichkeit  
verbunden ist.

25 Bevorzugt ist ferner der herkömmlich lediglich zur Behandlung  
von Asthma verwendete Extrakt des indischen Weihrauchharzes  
(*Boswellia serrata*), der mit etwa 5-8 % Boswelliasäure einen  
5-Lipoxygenasehemmer enthält. Entsprechende Tabletten H 15  
30 sind in Deutschland erhältlich von Fa. Wira, Göttingen.

Beispiele für 12-Lipoxygenase-Inhibitoren sind 2-  
substituierte Anthracenone, Caffeinsäureamid-Derivate (s. JP-  
35 A-6247850), Luteolin und Chrysoerol (wobei die beiden



letztgenannten Substanzen gleichzeitig auch 5-Lipoxygenase-Inhibitorwirkung besitzen).

- Die Lipoxygenase-Inhibitoren können allein oder in  
5 Kombination von zwei oder mehreren Inhibitoren gleichen oder verschiedenen Lipoxygenase-Typs eingesetzt werden. Günstig kann sich auch eine Kombination von mindestens einem 5-Lipoxygenase-Inhibitor mit mindestens einem anderen, herkömmlichen Anti-Akne-Wirkstoff oder -Mittel eingesetzt  
10 werden, bevorzugt in Kombination mit gegen Akne wirksamen Antibiotika (lokal oder systemisch), Azelainsäure (lokal), Benzoylperoxid (lokal) und insbesondere in Kombination mit einer Retinoidverbindung (lokal oder systemisch).
- 15 Die Verabreichung des Wirkstoffs kann über übliche Applikationswege erfolgen, z.B. auf systemische Art und Weise, enteral, insbesondere oral oder rektal, transdermal, nasal mittels Inhalation sowie parenteral, insbesondere mittels Injektion (subkutan, intramuskulär oder intravenös),  
20 oder dergleichen. Behandelt werden können Menschen und Tiere wie beispielsweise Säugetiere und Nager. Damit die systemische Beeinträchtigung durch den Wirkstoffeinsatz möglichst gering gehalten bzw. ausgeschlossen wird, ist die lokale und insbesondere die topische Applikation bevorzugt. Hierfür  
25 können trägerfreie oder auf Trägern wie Pflaster, Verbandsmaterial etc. basierende System angewandt werden. Eine besonders bevorzugte Kombinationstherapie besteht in der Applikation von 5-Lipoxygenase-Inhibitoren mit Retinoiden, geeigneterweise jeweils gemeinsam lokal oder den 5-  
30 Lipoxygenase-Inhibitor systemisch und die Retinoidverbindung lokal. Ein Vorteil dieser Kombination besteht darin, dass Retinoide auf die Komedonen, die von den 5-Lipoxygenase-Inhibitoren nicht beeinflusst werden, wirken und damit durch die Kombination sowohl entzündliche als auch nicht  
35 entzündliche Läsionen gebessert werden können.

Die Lipoxygenase-Inhibitoren können in pharmazeutischen Zusammensetzungen zum Einsatz kommen, die eine gegen Akne wirksame Menge des Lipoxygenase-Inhibitors, ggf. wie beschrieben in Kombination mit anderen Anti-Akne-Mitteln, in

5 Verbindung bzw. Beimengung mit für die jeweiligen oben bezeichneten Applikationsarten üblichen, pharmazeutisch akzeptablen Arzneimittelträgern umfassen. Geeignet sind beispielsweise Tabletten oder Kapseln mit dem bzw. den wirksamen Bestandteil(en) zusammen mit Streckmitteln wie z.B.

10 Lactose, Dextrose, Sucrose, Manitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, Gleitmitteln wie z.B. Siliciumdioxid, Talg, Stearinsäure sowie dessen Magnesium- oder Calciumsalze und/oder Polyethylenglycol, für Tabletten ferner Bindemittel wie z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärke, Gelatine,

15 Tragakant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, sowie, falls gewünscht, Desintegriermittel wie z.B. Stärke bzw. modifizierte Stärke, Agar, Algeininsäure bzw. dessen Natriumsalz, oder Mischungen davon, und ggf. Absorbentien, Färbemittel, Geschmacksstoffe

20 und Süßstoffe. Injektionsfähige Zusammensetzungen sind beispielsweise wässrige isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Suppositorien werden vorzugsweise aus Fettemulsionen oder -Suspensionen hergestellt. Lokale bzw. topische pharmazeutische Zusammensetzungen sind beispiels-

25 weise Salben, Cremes, Gele, Öle, Emulsionen, Lotios, Pasten oder Lösungen und enthalten neben den Wirkstoffen die für die genannten Formulierungen entsprechenden Zusatzstoffe. Bei lokal topischen Applikationen können ferner Mittel zur Steigerung der perkutanen Resorption zugesetzt werden,

30 beispielsweise Hyaluronidate, Dimethylsulfoxid (DMSO) und dergleichen. Die genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen können sterilisiert sein und/oder weitere Hilfsstoffe enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren usw. Die Zusammensetzungen

35 können mittels herkömmlicher Verfahren zum Mischen, Granulieren oder Beschichten hergestellt werden. Der bzw. die

aktiven Wirkstoffe können in den Zusammensetzungen in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 40, weiter bevorzugt bis 20 Gew.-% und insbesondere bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen

5 Zusammensetzungen, enthalten sein.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand eines Beispiels näher erläutert.

## 10 Beispiel

Zur Behandlung der entzündlichen Akne wurden 10 Patienten mit Akne papulopustulosa (m:f 6:4, Alter  $19 \pm 5$  Jahre) oral mit einem selektiven 5-Lipoxygenasehemmer, und zwar mit

15 ( $\pm$ )-1-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-Hydroxyharnstoff (Zileuton) 4x600 mg/d p.o. für 3 Monate behandelt. Die Läsionenzahl und der allgemeine Schweregradindex nach Allen und Schmidt (Allen BS, Smith JG: Various parameters for grading acne. Arch Dermatol. 1982; 118: 23-25) wurden  
20 klinisch beurteilt. Darüber hinaus wurden die Oberflächenlipide durch Sebumeter® und die Leberenzyme im Serum am Anfang der Studie, an der 2., 4., 8. und 12. Behandlungswoche und 2 Wochen nach Beendigung der Therapie bestimmt. Der LTB<sub>4</sub>-Nachweis im Blut durch Radioimmunassay und die Lipidfraktionen im Serum durch Chromatographie wurden am Anfang und in  
25 der 12. Behandlungswoche untersucht. Die Patienten wurden am Anfang und am Ende der Behandlung fotografiert. Der Akne-Schweregradindex nahm kontinuierlich und zeitabhängig ab ( $41 \pm 28\%$  des Initialwertes in der 12. Behandlungswoche;  $p < 0.05$ ).  
30 Dieser Effekt entstand aufgrund der Abnahme der Zahl der entzündlichen Läsionen bis zu  $29 \pm 24\%$  ( $p < 0.01$ ), während Komedonen nicht ansprachen. Weder subjektive noch objektive Nebenwirkungen wurden registriert. Die Gesamtlipide im Sebum nahmen signifikant ab ( $35 \pm 51\%$ ,  $p < 0.05$ ), auch nahmen die  
35 pro-inflammatorischen freien Fettsäuren ( $22 \pm 18\%$ ) und die

Lipoperoxide ( $26 \pm 30\%$ ) ab. Der Grad der klinischen Besserung korrelierte stark mit der Reduktion der Gesamtlipide im Sebum ( $p = 0.0009$ ,  $r^2=0.81$ ) und der freien Fettsäure ( $p=0,0003$ ,  $r^2=0,82$ ). Im Gegensatz dazu waren  $LTB_4$  im Blut und die

5 Oberflächenlipide nicht beeinflusst. Alle untersuchten Parameter blieben praktisch unverändert während der zweiwöchigen Anschlussphase. Zusammenfassend konnten damit erste indirekte Beweise für eine genuine entzündliche Ätiologie der Akne erbracht werden. Darüber hinaus führte die systemische

10 Hemmung des Arachidonsäure-Metabolismus zur Abnahme der Gesamtlipide und der pro-inflammatorischen Lipidfraktionen im Sebum, welche als verantwortlich für die Entwicklung der entzündlichen Akneläsionen betrachtet werden (Brom J, König W. Cytokine-induced (interleukins -3, -6 and -8 and tumor

15 necrosis factor-beta) activation and deactivation of human neutrophils: Immunology. 1992; 75: 281-285 und Doran TI, Baff R, Jacobs P, Pacia E: Characterization of human sebaceous cells in vitro. J Invest Dermatol. 1991; 96: 341-348).

20 Folglich ist es gemäß der Erfindung durch Verwendung von Lipoxxygenase-Inhibitoren, insbesondere solche vom 5-Typ, möglich, eine signifikante Verbesserung der Akne-Symptome wirksam herbeizuführen, während nicht-inflammatorische Läsionen nicht beeinträchtigt werden. Gleichzeitig wird eine

25 Verminderung Talgdrüsenlipide bei gleichzeitiger Inhibierung pro-entzündlicher Sebumlipide erreicht. Andererseits wirkt sich die fehlende Beeinflussung des  $LTB_4$ -Spiegels im Blut vorteilhaft aus, weil es auf fehlende systemische Effekte hinweist. Tatsächlich waren bei allen behandelten Patienten

30 keine negativen Reaktionen beobachtet worden.

5

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer aus der Gruppe der Lipooxygenase-Inhibitoren ausgewählten Substanz zur Behandlung der Akne.

10

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei als Lipooxygenase-Inhibitor ein 5-Lipooxygenase-Inhibitor verwendet wird.

15

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei als 5-Lipooxygenase-Inhibitor mindestens eine Substanz verwendet wird, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:

Masoprocol, Tenidap,  $(\pm)$ -1-(1-benzo[b]thien-2-ylethyl)-1-Hydroxyharnstoff (Zileuton, Abbott A-64077) Abbott A-76745,  
20 N'-[[5-(4-Fluorophenoxy)furan-2-yl]-1-methyl-2-propynyl]-N'-Hydroxyharnstoff (Abbott A-78773),

(R) (+)N'-[[5-(4-Fluorophenoxy)furan-2-yl]-1-methyl-2-propynyl]-N-hydroxyharnstoff (Abbott A-79175), Abbott ABT 761, Dainippon AL-3264, Bayer Bay-x-1005, Biofor BF-389,

25

bunaprolast, Ciba-Geigy CGS-25997, Cytomed CMI-392, Cytomed CMI-568, Atlantic Pharmaceutical CT3, Takeda CV-6504, Efamol EF-40, Enazadrem-Phosphat, Leo Denmark ETH-615, Flezelastin-Hydrochlorid, Flobufen, Merck Frosst L 663536, Merckle ML3000, Linazolast, Lonapalen, Mercian MER W8020,

30

N-Hydroxy-N[1-(2-phenyl-5-benzofuranyl)ethyl]harnstoff (R. W. Johnson Research Institute), Ontazolast, 3M Pharmaceuticals R-840, Rilopirox, Hoechst Marion Roussel RU54808, Schering Plough SCH 40120, Tepoxalin, Tanabe 757, Tanabe 799,

Linetastine (Terumo, TMK-688), Glaxo Wellcome WILD20, Zeneca ZD-2138, Abbott A-121798, Abbott A 72694, Abbott A-80263,  
35 Biofor BF-397, Bristol-Myers Squibb BU-4601A, Carbazoycin C,

Lagunamycin, Wellcome BW-70C, Ciba-Geigy CGS-26529,  
Warner-Lambert CI 1004, Warner-Lambert PD-136005,  
Warner-Lambert PD-145246, Eisai E 3040, Fujirebio F-1322,  
Fisons FPL-64170, Fujisawa FR 110302, Nippon Hypox HX 0386,  
5 Merck & Co L-699333, Merck Frosst L 739010, Lilly LY269415,  
Lilly LY 178002, Meiji Milk MM-7002, Hoechst Roussel P 8892,  
Hoechst Roussel P 8977, Hoechst Roussel HP977, SmithKline  
Beecham SB-202235, Green Cross SS-81-OH, Terumo Keio  
University TMK 685, American Home Products WAY-121520,  
10 American Home Products WAY-125007, Zeneca ZD 7717, Zeneca ZM  
216800, Zeneca ZM 230487, 1,2-Dihydro-n-(2-thiazolyl)-1-  
oxopyrrolo(3,2,1-kl)pheno-thiazin-1-carboxamid, Abbott A-  
65260, Abbott A-69412, Abbott-63162, American Home Products  
AHR-5333, Bayer Bay-q-1531, Boehringer Ingelheim BI-L-357,  
15 Boehringer Ingelheim BI-L-93BS, Boehringer Ingelheim BI-L  
226XX, Bristol-Myers Squibb BMY-30094, Carbazomycin B,  
Wellcome BW 4C, Wellcome BW-B218C, Wellcome BW-B70C, Chauvin  
CBS-1114, Ciba-Geigy CGS-21595, Ciba-Geigy CGS-22745,  
CibaGeigy CGS-23885, Ciba-Geigy CGS 24891, Ciba-Geigy  
20 CGS-8515, Chiesi CHF-1909, Warner-Lambert CI-986,  
Warner-Lambert CI 987, Cirsiliol, Docebenon, DuPont Merck  
DuP-654, Eisai E 5110, Eisai E-6080, Green Cross EN-105,  
Enofelast, Epocarbazolin-A, Eprovafen, Evandamin,  
Forsythiasid, Fisons FPL 62064, Glaxo GR-80907, Zeneca  
25 ICI-211965, Isoflavane, Kyowa Hakko KF-8940, Merck & Co  
L-651392, Merck & Co L651896, Merck & Co L-652343, Merck & Co  
L-656224, Merck & Co L-670630, Merck & Co L-674636, Merck &  
Co L-691816, Lilly LY233569, Lilly LY-280810, Merck & Co  
MK-591, Merck & Co MK886, Nitrosoxacina-A, Ono ONO-5349, Ono  
30 ONO-LP-219, Ono ONOLP-269, Warner-Lambert PD-127443, Purdue  
Frederick PF-5901, Sandoz QA-208-199, Johnson & Johnson  
R-68151, Johnson & Johnson R-85355, Rhone-Poulenc Rorer  
Rev-5367, Revlon 5901, Rhone-Poulenc Rorer RG-5901-A,  
Rhone-Poulenc Rorer RG-6866, Roussel-Uclaf RU-46057, Searle  
35 SC-41661A, Searle SC-45662, Sandoz SDZ-210610, SmithKline  
Beecham SK&F-104351, SmithKline Beecham SK&F-104493,

- SmithKline Beecham SK&F-105809, Synthelabo SL-810433, Teijin TEI-8005, Terumo TMK-777, Terumo TMK-781, Terumo TMK-789, Terumo TMK-919, Terumo TMK-992, Teikoku Hormone TZI-2721, Teikoku Hormone TZI-41127, American Home Products WAY-120739, American Home Products WY 47288, American Home Products WY-48252, American Home Products WY-50295, Yoshitomi Y-19432, Dihydroarachidonsäure, Merck MK571, Merck MK679, ICI207,968 und ICI204,219 (ICI), SC-41930, SC-51146, SC-37920, SC-53228, SC-50605 und SC-51146 (Searle), Wako AA-681, Wellcome BW755C, KC11404 [(4-Methyl-2-pyridinyl)-1-piperazinyl)ethyl)-4H-pyrrolo(3,2,1-ij)chinolin, 15-HETE, Leflunomide (HWA486), 4-Acylaminophenyl-Derivate, Chamazulen (Chamomileextrakt), polyungesättigte Fettsäuren, VLM295 oder LY293111 (Vanguard), 4,5-dihydro-1H-1,2,4-Triazolchinon-Addukte des Typs 1a, b, c (N-Addukte) bzw. des Typs 2 (C-Addukte) als Produkte der Reaktion von Chinonen with N-Alkyl- und N-Arylhydrazonen, Terpene mit Leitstruktur Acetyl-11-keto-beta-Boswelliasäure (AKBA) und Weihrauchextrakt.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei ein nicht-steroidaler Inhibitor verwendet wird.
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei Zileuton als 5-Lipoxygenase-Inhibitor verwendet wird.
6. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei Boswelliasäure oder dessen Derivate als 5-Lipoxygenase-Inhibitor verwendet wird.
7. Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei der Lipoxygenase-Inhibitor mit mindestens einem weiteren, herkömmlichen Anti-Akne-Wirkstoff kombiniert wird.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei ein 5-Lipoxygenase-Inhibitor und ein Retinoid kombiniert werden.

9. Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei eine orale und/oder topische Applikation erfolgt.

10. Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche,  
5 wobei die entzündliche Akne behandelt wird.

11. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die mindestens einen Lipxygenase-Inhibitor und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst, zur Behandlung der Akne.  
10

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung mit mindestens einem der in den Ansprüchen 2 bis 10 angegebenen Merkmalen erfolgt.